

Zur Beeinflussung der Resorption
des Vitamins A und des Carotins
durch einen Gehalt der Nahrung
an Paraffinöl

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Hans-Jürg Stutz

von Schongau (Luzern)

1953

Universitätsdruckerei Poppen & Ortmann, Freiburg im Breisgau

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von

Professor Dr. Karl Bernhard

Tag der Promotion: 10. Juli 1953



Einleitung

Die Resorption der Lipide und der lipidlöslichen Anteile der Nahrung, z. B. gewisser Kohlenwasserstoffe, umfaßt eine Reihe physikalischer und chemischer Vorgänge, die in ihrer Gesamtheit noch nicht aufgeklärt sind, in vielen Einzelheiten aber durch Arbeiten der letzten Jahre unter Heranziehung neuer Methoden bekannt wurden. Der Tendenz auf Grund vielfach falscher Befunde und willkürlicher Vereinfachung das Resorptionsgeschehen zu erklären, das interessanterweise durch Forscher wie Munk und Hoppe-Seyler vor bald 70 Jahren in vielen Punkten richtig begriffen wurde, sind neuerdings sorgfältige experimentelle Bearbeitungen von verschiedener Seite gefolgt, die uns dem Ziele näher brachten.

Ein von Bollman u. Mit. (1) zur Kanülierung des Ductus thoracicus bei Ratten zwecks möglicher Ableitung der Lymphe empfohlenes Verfahren hat sich zum Studium der Lipidresorption als sehr nützlich erwiesen. Es erlaubt während vieler Stunden ohne störende Einflüsse durch Narkose die Aufnahme über den Lymphweg resorbierbarer Verbindungen aus dem Darm sowohl zeitlich als quantitativ zu verfolgen.

Damit läßt sich auf neuer Basis die Resorption der fettlöslichen Vitamine überprüfen. Während bis vor kurzem angenommen wurde, die als Provitamin A wirksamen Carotine würden in der Leber durch eine in diesem Organ vorhandene Carotinase in Vitamin A umgewandelt, darf heute als sicher gelten, daß dieser Vorgang in der Darmwand verläuft (2).

Bernhard, Ritzel und Scheitlin (3) fanden bei Ratten mit Ductus thoracicus-Fistel in der Lymphe Vitamin-A-Mengen, die nur 2 bis 8% der aus dem verabreichten β -Carotin möglichen Quantität ausmachten, also eine verhältnismäßig schlechte Ausnützung dieser pflanzlichen Farbstoffe. Man gibt sich demnach Illusionen hin, wenn man durch vermehrte Auf-

nahme solcher Verbindungen, z. B. Preßsäfte von Karotten, eine stark gesteigerte Vitamin-A-Versorgung vermutet. Frühere Angaben über die Carotinresorption, die sich auf den quantitativen Nachweis des Farbstoffes in den Faeces stützen und die Differenz der verabreichten und der ausgeschiedenen Menge als resorbierten Anteil bezeichnen, sind falsch, d. h. unbrauchbar, indem ein großer Teil des aufgenommenen Carotins im Darm zerstört wird.

Vitamin A wird in ölig-er Lösung sehr gut aufgenommen und erscheint in der Lymphe des Ductus thoracicus im Ausmaße von 60 bis 70 % des Verabreichten (3). Bernhard und Ritzel (4) haben kürzlich nachgewiesen, daß bei Abwesenheit der Galle vom Darm die Vitamin-A-Versorgung bei der Ratte praktisch aufhört, wobei indessen nicht die Resorption unmöglich wird, vielmehr das aufgenommene Vitamin A im Darm rasch der Zerstörung anheimfällt. Es konnte gezeigt werden, daß die Gallenfarbstoffe offenbar natürliche Antioxydantien für das Vitamin A und andere sehr empfindliche Verbindungen darstellen, so daß auch bei längerer Verweilzeit der Wirkstoff erhalten bleibt und zur Resorption gelangt.

Avitaminosen oder Hypovitaminosen können sehr oft ihre Ursache in einer gestörten Darmtätigkeit haben, also nicht durch ungenügende Vitaminszufuhr bedingt sein. Wir haben in der vorliegenden Arbeit den Einfluß von Mineralöl auf die Resorption von Carotin und Vitamin A geprüft, in der Überzeugung, daß damit nicht nur theoretische Interessen, sondern auch praktische Gesichtspunkte berührt werden, indem Mineralöl z. B. gegen Obstipationen vielfach Verwendung findet.

Problemstellung

Mineralöl galt lange als nicht resorbierbar (5). Frazer (6) behauptete indessen, es würden von der Ratte sehr wesentliche Mengen aufgenommen. Bernhard und Scheitlin (7) fütterten Ratten während 28 und 37 Tagen kleine Mengen Mineralöl im Ausmaße von 10 bis 14 % pflanzlichem Öl beigemischt und konnten aus den Faeces mindestens 72 % des ersteren wieder auffinden. Das Unverseifbare aus der Gesamtratte war nicht wesentlich vermehrt, gleichwohl gelang der Nachweis kleiner Mengen Mineralöl. Bei der gewählten Applikationsweise war ein Viertel zur Resorption gelangt und wurde offenbar in einem wesentlichen Ausmaße im Tierkörper abgebaut. Bernhard und Gloor (8) bewiesen durch Fütterung D-signierter Kohlenwasserstoffe mit 10 bis 18 C-Atomen eine stattfindende Methyloxydation zu entsprechenden Fettsäuren, womit der Abbau solcher Paraffine in vivo als bewiesen betrachtet werden darf.

Größere Mengen Mineralöl in der Nahrung bewirken eine raschere Entleerung des Darmes und damit eine geringere Ausnützung zahlreicher anderer Nahrungsbestandteile.

Ducher u. Mit. (9) stellten eine Beeinträchtigung der Carotinresorption durch Mineralöl fest und nahmen an, der Farbstoff löse sich in letzterem und werde damit eliminiert. In der Folge wurde von verschiedenen Autoren diese Beobachtung bestätigt. Bezüglich der Beeinflussung der Vitamin-A-Resorption durch Mineralöl herrschen indessen abweichende Ansichten. So fanden Moneß und Christiansen (10) keinen Unterschied in der biologischen Aktivität eines Lebertrankonzentrates, wenn es mit Mineralöl oder mit Olivenöl zusammen appliziert wurde. Auch Alexander u. Mit. (11) gelangten zu diesem Resultate, während andere Forscher feststellten, daß Mineralölaufnahmen sowohl beim Menschen als bei Ratten die Vitamin-A-Resorption verschlechtern. Dabei wurde aber vornehmlich auf den

Gehalt der Faeces an Vitamin A abgestellt, ein, wie bereits anfänglich erwähnt, unzulässiges Verfahren. With (12) studierte die Frage einer verminderten Ausnützung des Vitamin A durch einen Paraffingehalt der Nahrung, indem er den Vitamin-A-Gehalt der Leber nach Gaben von in pflanzlichem und in Paraffinöl gelöstem β -Carotin bestimmte. Im letzteren Fall war er um 1/40 bis 1/5 geringer. Wurden analoge Versuche mit Vitamin A ausgeführt, so zeigte nach Gaben in Mineralöl gelösten Axerophthols eine Verminderung des Leber-A-Gehaltes um 50 %, gegenüber der Applikation in ölgiger Lösung.

Vor kurzem haben Deuel u. Mit. (13) den Einfluß von Paraffinöl auf die Ausnützung der essentiellen Fettsäuren der Nahrung untersucht und festgestellt, daß eine an essentiellen Fettsäuren freie Diät bei Zugabe von 10 % Paraffinöl in viel kürzerer Zeit zu den Symptomen des Vitamin-F-Mangels führt. Die Ausscheidung der Fettsäuren in den Faeces war deutlich größer, und erstere zeigten auch höhere Jodzahlen.

Unsere Absicht bestand nun darin, durch exakte Messung der in der Lymphe enthaltenen Vitamin-A-Mengen bei sog. „Bollman-Ratten“ den Einfluß von Mineralöl bzw. Paraffinöl auf die Resorption von Carotin und Axerophthol festzustellen. Es schien uns im Hinblick der widersprechenden Literaturangaben wichtig, eine einwandfreie Entscheidung herbeizuführen, ob ein Mineralölgehalt der Nahrung tatsächlich zu wesentlichen Vitamin-A-Verlusten für den Organismus führt. Wir haben daher an zahlreiche Tiere mit Ductus thoracicus-Fistel sowohl Vitamin A als auch β -Carotin in Lösungen pflanzlicher Öle, in solchen von Paraffinöl oder in Gemischen von pflanzlichem und Paraffinöl verfüttert.

Von verschiedener Seite wurde darauf hingewiesen (14), daß Carotin und Vitamin A auch bei völlig fettfreier Nahrung zur Resorption gelangen. Es schien uns wichtig, auch diese Phase abzuklären, weshalb wir wiederum an Fisteltieren die Ausnützung wässriger, kolloidaler Vitamin-A- und Carotinlösungen untersuchten.

Experimentelles

A. Anlegen der Thoracicusfistel

1. Vorbehandlung der Tiere

Wir verwendeten nur männliche, größere Ratten im Alter von 6 bis 9 Monaten und mit einem Gewichte von 250 bis 300 Gramm. Das oft stark entwickelte Fettgewebe wirkte bei der Operation gelegentlich störend; kräftige, besonders schwarz-weiße Tiere erwiesen sich aber als resistenter als jüngere von geringerem Gewichte. Wenig widerstandsfähig waren weibliche Ratten.

Als Futter diente eine fettarme, kohlehydratreiche Nahrung von möglichst geringem Vitamin-A-Gehalt. Etwa 18 bis 24 Stunden vor der Operation erhielten die Tiere nur Trinkwasser, da ein stark angefüllter Magen-Darmtrakt auf die Atmung hindernd wirkt und die Stellung der Leber ungünstig beeinflusst.

Zur besseren Sichtbarmachung des Ductus thoracicus und der leicht verletzbaren Darmlymphgänge kann 2 Stunden vor der Operation etwas Olivenöl verabreicht werden, wodurch diese Gefäße prall mit dicker weißer Lymphe gefüllt werden. Das durfte natürlich nur in solchen Fällen geschehen, wo die Anwesenheit von Fett nicht unerwünscht war. Von der Injektion eines geeigneten blauen Farbstoffes in das Darmkonvolut haben wir abgesehen.

2. Narkose

Barbitale (Nembutal, Pentotal), wie sie in der Humanmedizin als Basis- oder Kurznarkotika Verwendung finden, er-

wiesen sich als ungeeignet. Ihre Wirkung war entweder zu oberflächlich oder zu toxisch, weshalb wir ausschließlich zu Äthernarkose übergingen. Wir benützten ein halbgeschlossenes System und als über den Rattenkopf zu stülpende Maske ein weites, kurzes Reagenrohr mit seitlichem Ansatz, durch welchen Sauerstoff, Äther und wenig Kohlensäuregas (ca. 3—5 %) zugeführt werden konnten. Zur Einleitung der Narkose diente ein kurzer Aufenthalt in starker Ätheratmosphäre.

Dann wurden die an Abdomen und Rücken sauber rasierten Tiere auf ein Tierbrett gebunden, an welchem die Narkosemaske verschieblich befestigt war.

3. Instrumente

Wir benützten ein feines, für Augenoperationen geeignetes Besteck, eine speziell angefertigte breite Darmschaufel und einen ähnlich gebauten Nierenhaken, ebenfalls am Tierbrett fixierbar.

Die Einführung des Drains in den Ductus thoracicus geschah mittels einer selbsthaltenden Bergmann'schen Schieberpinzette, an deren Spitze ein ca. 3 mm langes, gespaltenes Mantelröhrchen für den Drain angelötet war. Damit blieb der Drain beim Einführen immer durchgängig und wurde nicht seitlich abgequetscht. Zur Kanülierung brauchten wir Polyäthylendrain PE 90 und zur später notwendigen Verlängerung desselben einen solchen PE 190 als Ansatzdrain. Für die Ligaturen erwies sich ein feiner schwarzer, also gut sichtbarer Zwirnfaden (Größe Nr. 1) am besten geeignet. Von der Zuhilfenahme von Dissecting glasses oder einer Lupe, wie sie für solche Operationen empfohlen wurden, konnten wir ganz absehen.

Um entstehende Gerinnsel aus dem Drain entfernen zu können, fertigten wir uns einen feinen, an der Spitze mit einer Schlaufe oder einem Häkchen versehenen Mandrain aus Blumendraht an, der leicht in den Fistelgang eingeführt werden konnte.

4. Operation

Die Operation wurde nach Angaben von Bollmann u. Mit. (1) ausgeführt. Zu beachten ist, daß der erste Bauchschnitt knapp am linken Rippenbogen entlang geführt und damit leichter Zu-

gang zum Operationsgebiet gewonnen wird. Ein intra operationem gesetzter Spontanpneumothorax kann ohne Unterbruch mit feiner Nadel abpunktiert und evtl. sogar genäht werden. Den Drain banden wir, im Gegensatz zu Bollmann, nur mit 2 Ligaturen am Ductus thoracicus fest, fixierten ihn aber nochmals am Zwerchfell nahe dem oberen Wundrand und führten ihn nicht etwa aus der Operationswunde, sondern erst weit caudal aus der Bauchhaut heraus. Am besten hält man den Drain kurz und verlängert ihn durch Ansetzen erst später unmittelbar vor dem Versuch. Die Gefahr der Lymphgerinnung im erweiterten Drainrohr wird damit allerdings erhöht, allein ein schon anfänglich langer Drain wird von Tieren, die sich nicht im Versuchskäfig befinden, herausgezerrt. Um die Ratten im Käfig festzuhalten und um ihnen die Möglichkeit von Drehungen und Wendungen zu nehmen, setzt man ihnen noch in der Narkose 2 dickere Zwirnfäden cranial und caudal in die Rückenhaut. Nach der Operation brachten wir die Tiere sofort in vorgewärmte und mit Zellstoff ausgelegte Glaswannen.

5. Postoperativer Verlauf

Zur Prophylaxe eines postoperativen Lungenödems, welches wir öfters, auch histologisch*, nachweisen konnten und ferner zur Kreislaufstimulation verabfolgten wir allen Tieren vor Verschuß des Peritonäums ca. 1,5 γ Strophosid (Sandoz) intraperitonäal. Eine lokale Reizung trat dabei nicht ein. Gleichzeitig erhielten alle Ratten ca. 5 bis 10 γ Prostigmin (Roche), womit wir eine normale Peristaltik des meist meteoristischen Magen-Darmtraktes hervorzurufen erhofften. Die Ratten zeigten daher schon kurz nach der Operation eine gute Defäkation und bewältigten bald größere Mengen an fester und flüssiger Nahrung. Obwohl selten peritonitische Erscheinungen auftraten oder bei der Sektion sichtbar wurden, gaben wir jeder Ratte vor Verschuß der Bauchdecken ca. 5000 OE wasserlösliches Depotpenicillin i. p. Die Tiere wurden frühestens einen Tag nach dem Eingriff, stets nach völliger Erholung und bei guter Gesundheit zu den Versuchen herangezogen.

* Wir danken dem pathologisch-anatomischen Institut Basel (Vorsteher Prof. A. Werthemann) für die Herstellung und Beurteilung histologischer Präparate.

B. Applikation des Carotins und Vitamins A.

Fütterung

Während des Versuches wurden die Ratten in speziellen Käfigen gehalten, die gegenüber den von Bollmann (15) beschriebenen stark vereinfacht waren und aus Drahtgeflecht mit aufklappbaren Vorder- und Hinterwänden bestanden.

Die genau dosierten A-Mengen applizierten wir in Öl gelöst mit der Magensonde, womit eine quantitative Aufnahme gesichert war. Es wurde immer 1 ml des wirkstoffhaltigen Öls an die Ratten abgegeben. Um einen dauernden Lymphfluß aufrecht zu erhalten und Gerinnungsbildung zu vermeiden, ließen wir die Ratten physiologische Kochsalzlösung trinken, wodurch eine sehr starke Lymphproduktion von gegen 60 ml pro Tag eintrat. Die abfließende Lymphe sammelten wir während des 15 bis 24 Stunden dauernden Versuches in Erlenmeyerkölbchen, in welche wir zur Ausschaltung störender Wirkungen des Luft-sauerstoffes Stickstoff einleiteten. Nach beendetem Versuch und einer Pause von mindestens 12 Stunden konnten die Tiere zu weiteren Experimenten herangezogen werden. Indessen brauchten wir ein Tier höchstens für 2, evtl. 3 Versuche.

Axerophthol verwendeten wir als Acetat in öliger Lösung in Ampullen. Es konnte direkt mit den entsprechenden Ölen gemischt werden. Zur Herstellung einer Vitamin-A-Lösung in Paraffin mußte zuerst der ölige Ampulleninhalt zur Entfernung der Öle während einer halben Stunde bei 80 Grad im Wasserbad verseift und das Vitamin A in Äther ausgezogen werden. Nach Abdampfen des Äthers im Vakuum konnte dann der Rückstand in Paraffin aufgenommen werden. Paraffin stand uns in Form des Paraffinum subliquidum pur. (Ph. H. V.) zur Verfügung.

β -Carotin (Roche) lag in reiner kristalliner Form vor. Wir lösten es zuerst in Benzol, fügten die entsprechende Ölmenge hinzu und dampften anschließend das Benzol bei ca. 30 bis 40 Grad auf dem Wasserbade im Stickstoffstrom ab.

Zur Herstellung kolloidaler Lösungen von Vitamin A und Carotin folgten wir den Ausführungen von T. K. With (16), nach welchen die Substanzen zuerst in Aceton gelöst, tropfenweise destilliertem Wasser zugegeben und nachfolgend vom Aceton durch Abdestillieren im Vakuum befreit werden. Wir

erhielten indessen keine konzentrierten und über längere Zeit haltbaren Lösungen.

C. Aufarbeitung der Lymphe

Die Vitamin-A-Analysen erfolgten in Anlehnung an die Angaben von Györgyi (17) über die Bestimmung von Vitamin A und Carotin in der Milch. Die Lymphe wurde auf dem Wasserbade bei 80 Grad während 30 Minuten mit methanolischer Kalilauge im Stickstoffstrom verseift. Aus dieser Lösung gewannen wir das Vitamin A durch Ausschütteln mit Äther im Scheidetrichter. Die quantitative A-Bestimmung erfolgte nach Carr-Price nach Angaben von P. Müller (18) unter Verwendung des Pulfrichschen Stufenphotometers. Die verabreichten öligen Lösungen des Axerophthols analysierten wir nach demselben Verfahren, während zur Bestimmung des β -Carotins direkt mit Petroläther ausgeschüttelt und anschließend spektrographische Messungen vorgenommen wurden.

Die Bestimmung der Carotinoide in der wässrigen Emulsion kann nach Willstaedt (19) durchgeführt werden. Direkte Ausschüttelung mit Petroläther genügt aber nach unseren Erfahrungen ebenfalls.

Vorversuche ergaben, daß die Lymphe unserer Vitamin-A- und fettarm ernährten Ratten kein Vitamin A enthielt.



Versuchsergebnisse

1. Resorption von Vitamin A

In Fortsetzung früherer Untersuchungen dieses Institutes stellten wir die Resorption von Axerophthol bei Applikation öligter Lösungen (Olivenöl) fest. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß der Wirkstoff in einer Ausbeute zwischen 50 bis 60 % in der Lymphe aufgefunden wurde.

Tabelle 1

Tier Nr.	1	2	3
Versuchsdauer Std.	20	20	22
Lymphe ml	40	40	60
Vitamin A			
verabreicht γ	340	720	670
gefunden γ	218	410	373
Resorption %	64	57	55,6

2. Beeinflussung der A-Resorption durch Paraffinöl

Wir verwendeten für diese Versuche in Erdnußöl aufgelöstes Vitamin-A-Acetat, das wir mit dem Paraffin im Verhältnis von 1:4 mischten. Der Gehalt dieses Gemisches an pflanzlichem Öl betrug also rund 20 %, derjenige an Paraffinöl rund 80 %. Die Vitamin-A-Resorption belief sich in 4 Versuchen im Mittel auf 21,6 % (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2

Tier Nr.	4	5	6	7
Versuchsdauer Std.	16	17	17	24
Lymphe ml	50	15	40	15

Vitamin A

verabreicht γ	700	700	700	515
gefunden γ	155	142	142	130
Resorption %	22,1	20,3	20,3	25,2

Durch Erhöhung des Gehaltes an pflanzlichem Öl, d. h. durch Fütterung eines Gemisches aus 1 T. Erdnuß- und 1 T. Mineralöl steigt die resorbierte Vitamin-A-Menge deutlich und betrug 27,7 bis 45,1 % (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3

Tier Nr.	8	9	10	11
Versuchsdauer Std.	17	16	16	17
Lymph ml	40	40	50	10

Vitamin A

verabreicht γ	650	380	650	800
gefunden γ	180	123	293	187
Resorption %	27,7	32,3	45,1	23,4

Wurde hingegen lediglich eine Paraffinöllösung von Vitamin A verabreicht, so bewegten sich die Resorptionswerte nur zwischen 5,3 und 13 % und betrugen im Mittel 8,2 % (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4

Tier Nr.	12	13	14	15	16
Versuchsdauer Std.	14	17	17	17	18
Lymph ml	70	90	20	60	80

Vitamin A

verabreicht γ	760	700	700	700	700
gefunden γ	63	90	37	40	63
Resorption %	8,3	12,7	5,3	5,7	9,0

Auch bei Applikation sehr hoher Dosen Vitamin A in Paraffinöl, z. B. 10 000 γ , fanden wir ähnliche, zwischen 4,1 bis 9,3 % (im Mittel 6,4 %) liegende Resorptionswerte (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5

Tier Nr.	17	18	19	20
Versuchsdauer Std.	17	17	17	13
Lymph ml	20	90	30	30

Vitamin A

verabreicht γ	2200	10 000	10 000	10 000
gefunden γ	90	933	533	700
Resorption %	4,1	9,3	5,3	7,0

3. Resorption von β -Carotin in öligem Lösung

Zuerst bestätigten wir durch 2 Versuche frühere Befunde (3) und stellten eine Resorption von 5,6 bzw. 6,3 % fest (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6

Tier Nr.	1	2
Versuchsdauer Std.	18	18
Lymph ml	40	30
β -Carotin verabreicht γ	955	955
Vitamin A gefunden γ	54	60
Resorption %	5,6	6,3

4. Beeinflussung der β -Carotin-Resorption

Eine bessere Resorption fanden wir nach Gaben kleiner Dosen β -Carotin in Olivenöl gelöst. Die experimentellen Fehler (Bestimmungsmethode) wirken sich unter diesen Bedingungen aber stärker aus. Aus Tabelle 7 ist ersichtlich, daß sehr stark schwankende Werte resultierten und Resorptionen im Ausmaß von 4,0 bis 21,8 % angetroffen wurden.

Tabelle 7

Tier Nr.	3	4	5	6
Versuchsdauer Std.	17	16	24	16
Lymph ml	30	75	70	15
β -Carotin verabreicht γ	360	380	750	750
Vitamin A gefunden γ	60	83	96	30
Resorption %	16,7	21,8	12,8	4,0

Wurde kristallines β -Carotin anstatt in Olivenöl in Paraffinöl gelöst, so war die Ausnützung nur sehr gering (vergl. Tabelle 8) und betrug lediglich 1,2 bis 1,9 %.

Tabelle 8

Tier Nr.	7	8	9	10
Versuchsdauer Std.	17	17	18	18
Lymph ml	30	30	70	15
β -Carotin				
verabreicht γ	1025	1025	1070	1070
Vitamin A				
gefunden γ	14	13	21	17
Resorption $\%$	1,3	1,2	1,9	1,6

5. Resorption kolloidaler, wässriger Carotinlösungen

Um festzustellen, ob eine Resorption auch in Abwesenheit von Fett bzw. Ölen möglich sei, fütterten wir kolloidale, wässrige Lösungen von β -Carotin an während einiger Tage fettfrei ernährte Ratten. In der Lymph bestimmten wir wiederum den Vitamin-A-Gehalt. Die Resorption betrug 2,5 bis 23,5 %, im Mittel 10,9 % (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9

Tier Nr.	11	12	13	14	15	16	17
Versuchsdauer Std.	15	17	16	17	22	17	15
Lymph ml	60	60	40	80	30	60	30
β -Carotin							
verabreicht γ	398	248	248	248	924	280	280
Vitamin A							
gefunden γ	20	58	20	33	23	33	35
Resorption $\%$	5,0	23,5	8,0	13,3	2,5	11,7	12,5

Zur Kontrolle, ob trotz fettfreier Nahrung noch Fette im Darmlumen vorkamen, untersuchten wir bei 4 Tieren den Gesamtfettsäuregehalt der Lymph (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10

Tier Nr.	14	15	16	17
Lymph ml	80	30	60	30
Fettsäuren mg	424	120	135	230

Diskussion der Ergebnisse

Das von Bollmann angegebene Verfahren zur Kanülierung des Ductus thoracicus bei Ratten wurde in einigen Punkten modifiziert und in zahlreichen Fällen zu Bestimmungen der Resorption des Vitamins A und seiner Provitamine erfolgreich angewendet. Besondere Aufmerksamkeit schenkten wir der postoperativen Behandlung der Ratten; nach unseren Erfahrungen kann durch geeignete Stimulierung usw. viel zum Erfolg beigetragen werden.

In Bestätigung früherer Befunde (3) werden Dosen von 340 bis 720 γ Vitamin A in ölicher Lösung verabreicht auf Grund der Analyse der Lymphe zu 55 bis 64 % resorbiert. Dieser Wert dürfte aber beim Normaltier höher ausfallen, denn es ist zu bedenken, daß die Fistelratte gewissen Einschränkungen unterworfen ist. Jedenfalls ist ihre Beweglichkeit reduziert, der Flüssigkeitskonsum durch den Verlust der Lymphe vergrößert und die Nahrungsaufnahme vielleicht etwas geringer. Es besteht indessen kein Zweifel, daß die geschaffenen experimentellen Bedingungen ein Maximum des Erreichbaren darstellen und für vergleichsmäßige Resorptionsuntersuchungen als sehr geeignet bezeichnet werden dürften.

Vitamin-A-Acetat in einem Teil Erdnußöl und vier Teilen Paraffinöl gelöst wurde deutlich schlechter ausgenützt, indem in der Lymphe bei vier Untersuchungen nur 22,1 %, 20,3 %, 20,3 % und 25,2 % der applizierten Menge A gefunden wurden. Auch in einem Gemisch aus gleichen Teilen Erdnußöl und Paraffinöl verabreicht blieb die Axerophtholresorption (27,7 %, 32,3 %, 45,1 % und 23,4 %) hinter den eingangs erwähnten Normalwerten zurück. Eine resorptionshindernde Wirkung des Paraffinöls ist somit vorhanden. Wurde Vitamin A ausschließlich in diesem gelöst verfüttert, so ließ sich ersteres in der Lymphe nur zu 8,3 %, 12,7 %, 5,3 %, 5,7 % und 9,0 % auf-

finden. Analog applizierte große A-Mengen (10 000 γ) erfahren gleichfalls eine schlechte Resorption (4,1 %, 3,9 %, 5,3 %, 7,0 %).

β -Carotin erfährt, gemessen am Vitamin-A-Gehalt der Lymphe, nur eine geringe Umwandlung in Axerophthol (3). Kleine Mengen des Farbstoffes in Olivenöl gelöst, werden etwas besser ausgenützt. Die prozentualen Vitamin-A-Gehalte der Lymphe waren aber starken Schwankungen unterworfen. Bei sehr geringen applizierten Dosen nimmt die Fehlerbreite der A-Bestimmung natürlich zu. Nach Fütterung einer Lösung von β -Carotin in Paraffinöl ohne jegliche Zusätze normaler Fette oder Öle konnten nur 1,2 % bis 1,9 % als Vitamin A in der Lymphe nachgewiesen werden.

Wahrscheinlich werden in Gegenwart von Paraffinöl in der Nahrung Vitamin A und Carotin als in diesem gut lösliche Verbindungen vermehrt mit den Faeces ausgeschieden. Da Paraffinöl nur partiell resorbierbar ist, können die Verluste beträchtlich sein. Eine, wie bestimmte Autoren annehmen (12), gesteigerte Zerstörung der Wirkstoffe durch Paraffinöl selbst dürfte nicht eintreten. Die wenig reaktionsfähigen Kohlenwasserstoffe des Paraffinum liquidum üben kaum einen chemischen Einfluß auf das Vitamin A oder Carotin aus. Offenbar wird aber die Verteilung der beiden sehr sauerstoffempfindlichen Verbindungen durch die Auflösung in Mineralöl stark verbessert. Letzteres spielt gleichsam die Rolle eines Trägers, der aber nur partiell resorbiert wird. Die in ihm gelösten Wirkstoffe sind aber in stärkerem Maße der Zerstörung, z. B. durch Sauerstoff, ausgesetzt.

Auch nach Verabreichung einer wässrigen Lösung von Vitamin A oder β -Carotin erscheint in der Lymphe Vitamin A. Wie unsere Versuche ergaben, enthält letztere trotz praktisch fettfreiem Futter Lipide und zwar 120 bis 424 mg. Man darf wohl nun nicht behaupten, daß dieselben für die Resorption keine Rolle spielen. Der Darm synthetisiert ja selber Fett und kann dieses vielleicht auch für die Resorption zur Verfügung halten. Randoin und Mit. (14) nehmen auch bei Abwesenheit von Fett Carotin- und A-Resorption an. Wir halten es für richtiger, von einer Vitamin-A-Resorption bei fettfreiem Futter zu sprechen, nicht aber von einer solchen ohne Fett. Resorptionsvorgänge lipidlöslicher Verbindungen ohne die Gegenwart von Lipiden im Darm oder in der Darmwand dürften nicht existieren, und es gibt offenbar nur sehr wenig lipidlösliche Anteile, die nicht durch die Darmwand hindurchgehen können. Die Nichtresor-

bierbarkeit der pflanzlichen Sterine, von Schoenheimer (20) bewiesen, stellt wohl einen Ausnahmefall dar. Paraffinöl z. B. kann, im Gegensatz zu den Behauptungen Frazers (6), auch bei fettfreiem Futter zur Resorption gelangen.

Zusammenfassung

Durch Kanülierung des Ductus thoracicus bei Ratten und Ableitung der Lymphe können sehr geeignete experimentelle Bedingungen geschaffen werden, welche die Kontrolle der Resorption der Fette und der lipidlöslichen Anteile nicht nur in qualitativer, sondern auch in quantitativer Hinsicht ermöglichen.

Zur Klärung der widersprechenden Angaben über eine Beeinflussung der Resorption des Vitamins A durch einen Gehalt der Nahrung an Paraffinöl wurde Axerophthol in pflanzlichem Öl und in Gemischen von solchem mit Mineralöl an Ratten mit Ductus-thoracicus-Fisteln per os verabreicht.

In Paraffinöl gelöstes Vitamin A wird nur im Ausmaße von $\frac{1}{11}$ bis $\frac{1}{5}$ der bei Gaben des in Olivenöl gelösten Wirkstoffes resorbiert. Erdnußöl mit Paraffinöl im Verhältnis von 1:4 als Lösungsmittel für Vitamin A verwendet, führen immer noch zu einer starken Verschlechterung der Resorption desselben.

Auch β -Carotin mit Mineralöl zusammen verabreicht, wird schlechter aufgenommen als in öligter Lösung.

In kolloidaler, wässriger Lösung appliziert werden indessen Vitamin A als β -Carotin auch bei praktisch fettfreier Nahrung resorbiert.

Literaturverzeichnis

1. J. L. Bollman, J. C. Cain and J. H. Grindley: J. Lab. Clin. Med. **33**, 1349 (1948).
2. E. L. Sexton, J. W. Mehl and H. J. Deuel: J. Nutrition **31**, 299 (1946).
F. H. Mattson, J. W. Mehl and H. J. Deuel: Arch. Biochem. **15**, 65 (1947).
C. E. Wiese, J. W. Mehl and H. J. Deuel: Arch. Biochem. **15**, 75 (1947).
A. L. S. Cheng and H. J. Deuel: J. Nutrition **41**, 619 (1950).
J. Glover, T. W. Goodwin and R. A. Morton: Biochem. J. **41**, XLV (1947), Biochem. J. **43**, 512 (1948).
M. E. Coates, S. Y. Thompson and S. K. Kon: Biochem. J. **46**, XXX (1950).
3. K. Bernhard, G. Ritzel und E. Scheitlin: Helv. Chim. Acta **35**, 1914 (1952).
4. K. Bernhard und G. Ritzel: Helv. Physiol. Acta, **11**, C 12 (1953).
5. W. R. Bloor: J. Biol. Chem. **15**, 105 (1913).
6. A. C. Frazer, J. H. Schulmann and H. C. Stewart: J. Phys. (Brit.) **103**, 306 (1944).
7. K. Bernhard und E. Scheitlin: Helv. Physiol. Acta **10**, 54 (1952).
8. K. Bernhard, U. Gloor und E. Scheitlin: Helv. Chim. Acta **35**, 1908 (1952).
9. R. A. Dutcher, J. O. Ely and H. E. Honeywell: Soc. Exp. Biol. Med. **24**, 953 (1927).
R. A. Dutcher, P. L. Harris and E. R. Hartzler: J. Nutrition **8**, 296 (1934).
10. E. Moness and W. G. Christiansen: J. Am. Pharm. Assn. **18**, 997 (1929).
11. B. Alexander, E. Lorenzen, R. Hoffmann and A. Garfinkel: Soc. Exp. Biol. Med. **65**, 275 (1947).
12. T. K. With: Nord. Med. **3**, 2468 (1939).
13. E. K. Bacon, S. Lassen, S. M. Greenberg, J. W. Mehl and H. J. Deuel: J. Nutrition **47**, 383 (1952).
14. L. Randoin, D. Hugot et J. Causeret: Compt. rend. soc. biol. **65**, 145 (1951).
15. J. L. Bollman, J. C. Cain and J. H. Grindley: J. Lab. Clin. Med. **33**, 1348 (1948).
16. T. K. With: Z. Vitaminf. **11**, 56 (1941).
17. A. Györgyi: Vit. Methods **1**, 178 (1950).
18. P. Müller: Mitt. Lebensmittelunters. Hygiene **40**, 359 (1949).
19. H. Willstaedt and T. K. With: Nord. Med. **15**, 648 (1938).
20. R. Schoenheimer: Z. f. physiol. Chem. **192**, 97 (1930).

Curriculum vitae

Ich, Hans-Jürg Armin Stutz, Sohn des Dr. Armin Eberhard Stutz, Zahnarzt in Luzern, und der Julia Anna geb. Hediger, wurde am 22. Juni 1927 als Bürger von Schongau in Basel geboren. Nach dem frühen Tod meines Vaters kam die Familie nach Basel, wo ich die Primarschulen und anschließend das Realgymnasium besuchte. Nach bestandener Maturität ergriff ich 1946 an der Universität Basel das Medizinstudium, welches ich im Herbst 1952 mit dem eidgen. medizinischen Staatsexamen abschloß. Außer dem Sommersemester 1950, welches ich an verschiedenen Spitälern in Paris verbrachte, absolvierte ich alle Semester in Basel. Nach Abschluß der Studien beschäftigte ich mich mit meiner Dissertation am physiologisch-chemischen Institut in Basel.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. K. Bernhard für seine stets freundliche und weitgehende Hilfe meinen besten Dank auszusprechen.